

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-132514

⑭ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑮ 公開 平成1年(1989)5月25日
A 61 K 9/14		R-7417-4C	
9/08		J-7417-4C	
9/14		E-7417-4C	
31/195		7330-4C	
31/375		7375-4C	
31/415		7375-4C	
31/44		7375-4C	
31/455		7375-4C	

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑯ 発明の名称 安定な総合ビタミン凍結乾燥製剤

⑰ 特 願 昭62-288534

⑱ 出 願 昭62(1987)11月17日

⑲ 発 明 者	佐 藤 文 弘	東京都北区志茂3-17-2-402
⑲ 発 明 者	秀 敏 明	東京都北区志茂3-33-1
⑲ 発 明 者	三 宅 崇 捷	埼玉県与野市上落合1018
⑲ 発 明 者	山 崎 恵 美 子	東京都杉並区高井戸西3-15-17
⑲ 発 明 者	大 熊 高 明	東京都中野区沼袋2-1-10
⑲ 出 願 人	日本化薬株式会社	東京都千代田区富士見1丁目11番2号
⑲ 代 理 人	弁理士 竹田 和彦	

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

安定な総合ビタミン凍結乾燥製剤

2. 特許請求の範囲

少なくとも9種の水溶性必須ビタミン及び塩基性アミノ酸を含有することを特徴とする総合ビタミン凍結乾燥製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は手術後等の栄養経口摂取不能の患者に適用する高カロリー輸液に添加するのに適した総合ビタミン凍結乾燥製剤に関する。

〔従来の技術〕

近年、手術後等における栄養の経口摂取不能患者に対する栄養管理は経中心静脈栄養による高カロリー輸液療法が発達に伴って飛躍的に向上し、この高カロリー輸液中に各種の必須ビタミンを添加することも常識化されつつある。

このために、高カロリー輸液に添加される総合

ビタミン製剤も様々な形態で開発されている。この総合ビタミンの製剤化において必要とされる性能として、製剤中のビタミンが有効かつ安全に人体に投与されるために、製造してから使用するまでの市場流通における安定性並びにビタミンを添加した高カロリー輸液の調製の際の細菌汚染をできる限り少なくするために使用時の簡便性が重要である。ビタミンにはそれ自身不安定なものが多くかつビタミン同士を配合したときに更に不安定となる組合わせが多くあることから、総合ビタミンはこれらのビタミン同士の配合安定性を考慮して幾つかの容器に分けて製剤化することが行われている(特開昭56-77222、特開昭58-116413)。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、使用時の簡便性の向上のためには、製剤の容器数を出来るだけ少なくすることが望ましく、配合安定性の良好な総合ビタミン剤の開発が期待されている。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで、本発明者らは、総合ビタミン製剤の安定化をはかる目的で鋭意研究した結果、安定剤として塩基性アミノ酸を使用すると総合ビタミン中のビタミン含量の低下が押さえられることを見出した。

本発明は上記知見に基づき完成されたものである。9種の水溶性必須ビタミンとしてはビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、葉酸、ニコチン酸又はニコチン酸アミド、パントテン酸又はパントテニールアルコール、ビオチン及びビタミンCが挙げられる。またこれ等のビタミンに適当な可溶化剤を加えた脂溶性ビタミンを加えても良い。脂溶性ビタミンにはビタミンA、D、E及び又はビタミンKが挙げられる。これ等のビタミンの配合量に特に限定はないが、ヒトの1日の必要な摂取量を補える量に近い量をそれぞれ配合することが好ましい。それぞれのビタミンの配合量の例としてはビタミンB<sub>2</sub> 1-10mg、ビタミンB<sub>6</sub> 1-10mg、パントテン酸 5-25mg、ビタミンC 50-250mg、ビタミンB<sub>1</sub> 1-10mg、ビタ

ミンB<sub>12</sub> 1-30μg、葉酸 100-1000μg、ビオチン 20-300μg、ニコチン酸 10-50mg、ビタミンA 2000-5000IU、ビタミンD 200-1000IU、ビタミンE 5-20IU、ビタミンK 0.2-10mgの割合で配合されていることが望ましい。

その配合量の具体例を表1に示す。

表1 総合ビタミン剤のビタミン成分と配合量の例

ビ タ ミ ン	配 合 量
ビタミンB <sub>1</sub> (塩酸チアミン)	3 mg
ビタミンB <sub>2</sub> (リン酸リボフラビンナトリウム)	5 mg
ビタミンB <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	4 mg
ビタミンB <sub>12</sub> (シアノコバラミン)	10 μg
ニコチン酸アミド	40 mg
パントテニール	14 mg
葉 酸	400 μg
ビオチン	100 μg
ビタミンC (アスコルビン酸)	100 mg
ビタミンA (パルミチン酸レチノール)	3300 IU
ビタミンD <sub>2</sub> (エルゴカルシフェロール)	400 IU
ビタミンE (酢酸トコフェロール)	15 mg
ビタミンK <sub>1</sub> (フィトナジオン)	2 mg

本発明で使用する塩基性アミノ酸としては例えばヒスチジン、アルギニン、リジンなどがあげられる。

又、塩基性アミノ酸の塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸との塩も利用しうる。これらの塩基性アミノ酸もしくはそれと無機酸との塩は単独で用いてもよく、又、2種以上併用してもよい。

塩基性アミノ酸の使用量は配合するビタミンの全量に対し、約7-約150w/w%、好ましくは約20-約100w/w%程度がよい。

更に、凍結乾燥製剤とする為に賦形剤を加えても良い。賦形剤としては、マンニトールなどの糖アルコール、乳糖、マルトース等の単糖、少糖類、コンドロイチン硫酸、デキストラン等の高分子類があげられる。賦形剤を使用する場合その使用量は配合ビタミン全量に対し、0.1-3倍、好ましくは0.3-2.5倍用いるのがよい。また脂溶性ビタミンを添加する場合は可溶化剤を用いる必要があり、例えばポリソルベ

ト80などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを用いることができる。用いる可溶化剤の量は脂溶性ビタミンの3-10倍を用いることにより、凍結乾燥製剤の再溶解時に澄明な溶液を得ることが出来る。

本発明の製剤は常法の注射剤の製造方法にすることができる。すなわち、水溶性ビタミンは注射用の蒸留水に溶解し、更に本発明による安定剤を溶解した後、水酸化ナトリウム等のpH調整剤を用いてpH 4.5-6.5に調整して薬液を得る。この薬液は容器に小分けした後、凍結乾燥することにより製剤を得る。更に脂溶性ビタミンを加える場合は、前記の薬液に更に界面活性剤で可溶化した脂溶性ビタミンの水溶液を加えたものについて容器に小分けし凍結乾燥すれば良い。薬液中の固型分の濃度は特に限定はないが、ビタミンや賦形剤の溶解性と凍結乾燥した製剤の溶解性並びに凍結乾燥の融易性と効率を考慮して選択される。すなわち、濃度が濃すぎる場合には薬液調製時の溶解性及び凍結乾燥時

の結晶析出による再溶解性の低下を起し、また薄すぎる場合には除去すべき水分が勿いため乾燥効率の低下をまねく。

本発明におけるビタミン配合量の範囲では固型分が1～10ml中に含まれることが望ましい。

#### 〔発明の効果〕

本発明により調製された試料群及び対照として安定化剤を添加せずに調製した試料を50℃の条件下に10日保存後、試料中のビタミンの含量を測定し、残存率を求めた。試料は後記実施例1,2の組成のものを用いた。対照として、実施例1の製剤から安定剤を除いたものを用いた。結果を表2に示す。

この表から明らかなように、本発明の製剤は対照例と比較してビタミンの安定性は向上しており、特にシアノコバラミンの安定性が大巾に向上している。

表2

(50° 10日後)

ビタミン	実施例 2	対 照 例
A パルミチン酸レチノール	98.0	95.4
D		
E 酢酸トコフェロール	100.7	101.3
K フィトナジオン	93.4	92.5
B <sub>1</sub> 塩酸チアミン	95.5	94.5
B <sub>2</sub> リン酸リボフラビン	98.6	98.5
B <sub>6</sub> 塩酸ピリドキシン	101.7	95.1
B <sub>12</sub> シアノコバラミン	94.5	61.6
ニコチン酸アミド	99.3	100.5
葉 酸	98.2	101.8
パンテノール	100.0	90.0
ビ オ チ ン	99.8	96.0
C アスコルビン酸	98.7	95.2

以上から明らかなように本発明によると一つの容器でも各種ビタミンの含量低下を押さえた安定な総合ビタミン凍結乾燥製剤を得ることができる。

#### 実施例1.

表1に示すビタミンの配合量に従い水溶性ビタミンを注射用蒸留水に溶解する。この溶液に安定剤としてヒスチジン塩酸塩(1水和物)を50mg添加して溶解する。また脂溶性ビタミンをポリソルベート80 60mgを用いて注射用蒸留水中に可溶化して水溶液となす。この両液を混合し、水酸化ナトリウムを用いてpHを約5.0に調整し、全量を2mlとした。得られた薬液をバイアルに充填し、凍結乾燥した後ゴム栓をして本発明品を得た。

#### 実施例2.

実施例1において、ヒスチジン塩酸塩を50mgのかわりに100mg、全量を3mlとし、他は実施例1と同様に操作して、本発明品を得た。

#### 実施例3.

実施例1において、ヒスチジン塩酸塩のかわりにアルギニン塩酸塩、他は実施例1と同様に操作して、本発明品を得た。

#### 実施例4.

実施例1において、ヒスチジン塩酸塩のかわり

にリジン塩酸塩とし、他は実施例1と同様に操作して対照品を得た。

特許出願人 日本化薬株式会社

第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/495  
31/51  
31/525  
31/68

7375-4C  
7375-4C  
7375-4C  
7431-4C